Al Prof. Ferruccio Vanzetti

ricordo del Prof. BENEDETTO MORPURGO 1.VI.31

Preliminari di patologia generale delle infezioni

Estratto dal Volume III di
« **MEDICINA INTERNA** »
Manuale per medici e studenti
diretto dal Prof. A. CECONI

TORINO
EDIZIONI MINERVA MEDICA
1931 - IX

“MEDICINA INTERNA„

MANUALE PRATICO PER MEDICI E STUDENTI

REDATTO CON LA COLLABORAZIONE DEI PROFESSORI

G. B. ALLARIA, TORINO — **M. ARESU**, CAGLIARI — **G. AYALA**, ROMA — **P. BASTAI**, MODENA — **D. BOLSI**, TORINO — **D. CAMPANACCI**, PARMA — **U. CARPI**, MILANO — **A. CECONI**, TORINO — **M. CHIO'**, TORINO — **C. CIPRIANI**, TORINO — **L. CONDORELLI**, NAPOLI — **A. COPPOLA**, SASSARI — **A. DALLA VOLTA**, BOLOGNA — **L. D'AMATO**, NAPOLI — **L. DE LISI**, CAGLIARI — **G. DOMINICI**, TORINO — **L. FERRIO**, TORINO — **L. FONTANA**, TORINO — **O. FRAGNITO**, NAPOLI — **G. FRONTALI**, PADOVA — **C. FRUGONI**, PADOVA — **C. GAMNA**, SIENA — **A. GASBARRINI**, BOLOGNA — **P. GIRARDI**, TORINO — **M. GOZZANO**, NAPOLI — **E. GREPPI**, MILANO — **G. IZAR**, MESSINA — **A. LUNEDEI**, FIRENZE — **A. MALAN**, TORINO — **G. MATTIROLO**, TORINO — **G. MELLI**, PADOVA — **F. MICHELI**, TORINO — **R. MORACCHINI**, TORINO — **B. MORPURGO**, TORINO — **T. PONTANO**, ROMA — **G. QUARELLI**, TORINO — **F. SCHIASSI**, CAGLIARI — **F. SCHUPFER**, FIRENZE — **R. SILVESTRINI**, PERUGIA — **P. SISTO**, MODENA — **L. VILLA**, PAVIA — **G. VIOLA**, BOLOGNA — **G. ZAGARI**, NAPOLI — **L. ZOIA**, MILANO,

E CON LA DIREZIONE DEL

PROF. ANGELO CECONI

TORINO
EDIZIONI MINERVA MEDICA
1931 - IX

Prof. BENEDETTO MORPURGO

Preliminari di patologia generale delle infezioni

Estratto dal Volume III di
« **MEDICINA INTERNA** »
Manuale per medici e studenti
diretto dal Prof. A. CECONI

TORINO
EDIZIONI MINERVA MEDICA
1931 - IX

Preliminari di Patologia generale delle infezioni

Prof. Benedetto Morpurgo, Torino

Le malattie d'infezione sono cagionate dalla penetrazione e dallo sviluppo di microparassiti in un organismo disposto a risentire gli effetti dannosi dei parassiti stessi e delle sostanze speciali da essi elaborate o comunque da essi provenienti.

La verità di quest'affermazione è provata per la massima parte delle malattie d'infezione; per le altre essa è ammessa per analogie e specialmente per la diffusione da organismi malati ai sani e per certi sintomi d'intossicazione che si manifestano nel corso della malattia.

I quadri clinici delle diverse malattie d'infezione sono bastantemente caratterizzati ed anche prima delle scoperte dei microorganismi patogeni erano stati nettamente distinti; però, dopo quelle scoperte, essi furono classificati secondo la loro particolare eziologia. Questa classificazione è fondata sulla dottrina della *specificità dell'azione patogena dei parassiti.* In generale si può dire che in conseguenza delle qualità biologiche dei parassiti si svolgono dei processi patologici, che compongono i diversi quadri delle malattie d'infezione.

Non è, pertanto, in tutti i casi eguale il quadro di una malattia infettiva. Vi sono varie possibilità di localizzazione, di decorso e di esito, che non infirmano in modo assoluto il principio della specificità eziologica dell'infezione, ma rendono necessaria una relativa larghezza nell'applicazione di questo principio alla clinica. Tali variazioni dipendono ora dallo stipite del microorganismo parassita, ora dal modo come è avvenuta l'infezione, ora da ragioni che non siamo in grado di precisare. Infatti è noto che certe epidemie sono di particolare gravità o d'insolita mitezza, pur mantenendo i caratteri di una determinata infezione, che in ogni epidemia i singoli individui non si comportano in modo identico (alcuni ammalano molto seriamente, mentre altri, contagiati dai primi, mostrano appena quei segni che permettono di riconoscere la natura del male), che un'infezione, entrata per una porta, è incomparabilmente meno importante di quella entrata per un'altra, ed infine che in alcuni casi d'infezione con microorganismi di una determinata specie si presentano fenomeni

differenti da quelli che di solito caratterizzano il quadro della malattia cagionata dai microorganismi della stessa specie. Per ciò nella diagnosi clinica ed anatomopatologica delle malattie infettive il criterio eziologico deve essere dominante. Se, anche mancando ogni sintomo di localizzazione nell'addome ed anche in altre parti, sia stato isolato il bacillo del tifo dal sangue circolante, si deve dichiarare tifosa la malattia, ad onta dei caratteri generici di una setticemia, e se nella mucosa delle vie della respirazione, affetta d'infiammazione catarrale, sia stato trovato il bacillo della difterite, anche in mancanza dei fenomeni d'infiammazione fibrinosa e necrotica, si deve affermare la natura difterica dell'infezione.

Il parassitismo dei microorganismi patogeni è, senza dubbio, una qualità acquisita in seguito all'adattamento alla vita in determinati ospiti; perciò la qualità patogena non deve essere considerata come carattere fisso di una specie di microbi. Questa premessa trae dietro di sè la conseguenza che microorganismi, che non sono strettamente nè abitualmente parassiti, possono cagionare in un ospite danni gravi e talora la morte. Con l'esperimento sugli animali è stato provato che microorganismi, non classificati fra i patogeni, se vengono introdotti in gran copia in ospiti ad essi non troppo avversi, possono diventare fortemente patogeni (b. sottile, b. prodigioso). Con questo fatto se ne collega un altro di ben maggiore portata, cioè quello dell'acquisto di virulenza da parte di microorganismi che possono vivere da commensali ed eventualmente collaborare ad alcune funzioni dell'ospite. Oltre a ciò è da numerose esperienze accertato che microorganismi di una ben caratterizzata specie, senza che in essi siano intervenute mutazioni morfologiche o culturali, possono, vivendo in un ospite, acquistare verso di questo capacità patogene differenti da quelle iniziali ed abituali, cioè cagionare reazioni che da principio non si erano manifestate e che non fanno parte del quadro tipico della malattia; così per es., il bacillo del tifo, dopo avere prodotto i soliti fenomeni della malattia tifica, può, nei periodi avanzati dell'infezione od anche dopo che questa si è avviata a guarigione, cagionare infiammazioni suppurative in qualsivoglia organo e regione del corpo.

I fatti accennati ed altri ancora, relativi all'immunità ed all'attenuazione dei virus, mettono qualche limitazione al concetto della stretta e costante specificità dell'azione patogena dei microorganismi e consigliano di accettare bensì quel concetto, per non cadere nella confusione dalla quale ci ha salvato la batteriologia classica, fondata da Roberto Koch coi metodi delle culture pure, ma di usarlo con larghezza e di essere cauti nell'applicarlo ai singoli casi.

L'azione patogena dei microorganismi in generale e quella specifica su determinati organi e tessuti dipendono principalmente da veleni che in varia guisa possono essere prodotti dai parassiti. Quest'affermazione

è stata fondata sui risultati delle indagini fatte sulle sostanze contenute nel sangue privo di batteri e nei liquidi delle culture di alcuni schizomiceti patogeni, filtrati attraverso le candele porose. Le prime scoperte di particolari veleni prodotti da batteri, o *tossine*, furono fatte nel sangue dei tetanici (KITASATO) e nel filtrato di culture del bacillo della difterite (ROUX e JERSIN). Fu verificato che i quadri dell'intossicazione con liquidi privi di microorganismi si presentano molto simili a quelli delle malattie difterica e tetanica. Da ciò ebbe origine l'opinione che la malattia d'infezione sia un'intossicazione con veleni specifici, prodotti dai microorganismi. Ma prove lampanti della verità di questa opinione, quali erano state fornite dallo studio della difterite e del tetano, non furono raggiunte riguardo alla maggior parte delle malattie cagionate da microparassiti. Invero fu verificato che anche i vari b. della dissenteria, il b. botulino, gli stafilococchi e, in minor grado, il b. della tubercolosi, sono produttori di tossine, ma di altri microorganismi, che pure cagionano quadri d'intossicazione, come gli streptococchi patogeni, non si riuscì a dimostrare che abbiano la capacità di produrre e diffondere nei liquidi di cultura tossici specifici della malattia infettiva, della quale essi sono la causa. Nondimeno il fondamentale concetto che in tutte le infezioni sia dominante l'intossicazione, non fu scosso, perchè si è verificato che nei corpi stessi degli schizomiceti patogeni sono contenute delle sostanze tossiche, le quali hanno, sia per la potenza, che per la capacità di cagionare reazioni immunitarie nell'organismo, caratteri analoghi a quelli delle tossine. Queste sostanze furono denominate *endotossine* e le loro azioni furono dimostrate con l'introduzione di corpi batterici morti o di liquidi nei quali fossero contenuti batterii disfatti.

Un'altra fonte di veleni è stata trovata nelle sostanze che costituiscono i corpi dei batterii. Di queste non è però così chiaro come delle tossine e delle endotossine il carattere di specificità. Non già che esse siano uniformi di costituzione e d'azione sui tessuti dell'organismo, nel senso che cagionino le stesse alterazioni in tutte le malattie da schizomiceti; ma il quadro completo, proprio di una determinata malattia, per quanto sappiamo, non può essere da esse sole prodotto. Per es., dal bacillo della tubercolosi, ucciso e disfatto, si può estrarre dei costituenti del corpo batterico, che, separatamente introdotti in un organismo sensibile all'infezione tubercolare, producono singole alterazioni caratteristiche del tubercolo, ma non tutto il complesso della tubercolosi. Possiamo dunque ammettere che, accanto ai veleni specifici, veleni non specifici contribuiscano a danneggiare l'organismo infetto ed a cagionare le alterazioni dei tessuti che caratterizzano ciascuna delle malattie d'infezione.

I tossici dei microparassiti possono diffondersi a distanza e raggiungere, per le vie della circolazione o lungo i nervi, i tessuti per i quali

hanno particolare affinità. In alcune malattie, come nella difterite e nel tetano, i microparassiti non invadono tutto l'organismo nè gran parte di esso, ma producono potentissime tossine che rapidamente cagionano fenomeni di malattia generale e si localizzano particolarmente in certi organi e sistemi (cuore, sistema nervoso centrale). In altre malattie, invece, i microparassiti possono invadere tutto il corpo dell'ospite e moltiplicarsi nel sangue circolante. Di fronte al reperto di un'innumerevole schiera di microorganismi, che ha invaso tutto il corpo dell'ospite, è naturale che si domandi se codesti microorganismi, per la loro qualità di parassiti ed anche soltanto di minutissimi corpi stranieri, non cagionino all'ospite tali danni, che la malattia d'infezione possa essere spiegata senza ricorrere al fattore dell'intossicazione. Non è dubbio che la quantità dei parassiti conta molto per la gravità dell'infezione, sopratutto se si tratta di microorganismi che singolarmente attaccano elementi dell'ospite. Il protozoo della malaria aggredisce i globuli rossi e compie in essi una parte del proprio sviluppo: dal numero dei parassiti dipende l'entità del danno cagionato al sangue. Ma anche in questo caso la distruzione dei globuli rossi è accompagnata da fenomeni d'intossicazione (febbre), che da soli possono mettere in grave pericolo la vita del malato e quindi dominare il quadro clinico dell'infezione. Una pura azione dannosa da corpi estranei, poi, non può essere in qualsiasi caso la causa della malattia infettiva, nè è, a priori, da ammettere, perchè la presenza di parassiti vivi deve sempre essere accompagnata da fatti biologici non accordati con le normali funzioni dell'ospite. Nondimeno alcune conseguenze meccaniche dell'invasione dei microorganismi possono essere talora verificate ed in generale supposte. Il trasporto di masse di microorganismi con la corrente del sangue può cagionare l'obliterazione di molti piccoli vasi e le conseguenze dell'embolia (*embolia micotica*), e la stessa circolazione d'innumerevoli batterii, non agglomerati, non può non mettere ostacolo al movimento del sangue; ma le conseguenze di fattori meccanici sono di secondaria importanza in confronto con l'intossicazione.

* * *

Tutti i microorganismi patogeni sono estranei all'organismo sano; perciò ha valore generale l'affermazione che le malattie infettive sono di origine esterna e, quindi, che in tutti i casi esse s'iniziano con l'entrata dei microparassiti nell'ospite. La *porta d'entrata* ed il modo come i microbi penetrano nel corpo dell'ospite sono molto differenti secondo la qualità dei germi d'infezione, il modo come essi si diffondono, la costituzione fisiologica e patologica dell'ospite e l'occasione nella quale la penetrazione è stata possibile. Le porte d'entrata naturali sono tutte alla superficie

esterna ed interna del corpo. Queste porte sono in varia guisa munite contro l'infrazione da parte dei microparassiti, ma presentano una resistenza relativa, la quale può essere superata od abbattuta dai microorganismi stessi, od indebolita per ragioni dipendenti dalla costituzione o dalla condizione dell'ospite. Oltre a ciò le porte d'entrata possono essere aperte da violenze più o meno forti (ferite, punture ecc.).

La protezione nelle parti esterne del corpo, più esposte alla infezione, è principalmente fornita dallo strato corneo dell'epidermide che, per la struttura compatta, la natura flessibile ed elastica e la spalmatura sebacea, è assai resistente alla penetrazione di sostanze corpuscolate e di liquidi. Nondimeno l'epidermide non è una barriera insormontabile: microparassiti mobili, come i tripanosomi e certe spirochete, penetrano attraverso la pelle. Oltre a ciò l'epidermide presenta nei follicoli dei peli recessi nei quali si accumulano naturalmente o vengono introdotti dalla superficie, mediante soffregamenti, germi non mobili (per lo più micrococchi piogeni). Questi germi non vengono allontanati dalla naturale esfogliazione dell'epitelio nè dalle più accurate pratiche di pulizia e persino dalle disinfezioni, e restano impastati col sebo nell'infundibolo; quando l'umidità del sudore od acqua dei lavacri penetra nell'infundibulo del pelo, essi vegetano rigogliosamente, intossicano coi loro veleni solubili l'epitelio, si propagano nel derma e cagionano infiammazione (foruncoli). In vero non è dimostrato che germi immobili, patogeni per l'uomo, possano, soltanto in seguito alla loro deposizione sulla superficie, penetrare attraverso l'epitelio, ma è sicuro che piccolissime scontinuazioni dell'epidermide, non visibili nè altrimenti avvertite, bastano a dare adito all'infezione, e che tali scontinuazioni sono particolarmente frequenti nelle persone con pelle delicata e sopratutto nei bambini di tenera età. Praticamente si può dunque ammettere che la penetrazione di germi, anche non mobili, attraverso la pelle, apparentemente intatta, non di rado si avveri.

Le superficie interne, rivestite di mucose, oppongono molto meno di quella esterna resistenza meccanica ai germi e sono permeabili ai liquidi; nondimeno esse dispongono di vari mezzi per impedire l'infezione: il muco che spalma molte di esse invischia, poco lontano dalle aperture esterne, i germi che provengono dall'ambiente e li trattiene alla superficie; il flusso dei secreti, i movimenti delle ciglia dell'epitelio vibratile e le contrazioni delle tuniche muscolari spostano i microorganismi verso gli sbocchi dei canali e li tengono relegati in quelle parti nelle quali possono vegetare senza danno ed anche con vantaggio dell'ospite; il potere battericida e batteriolitico dei liquidi e quello fagocitario dei leucociti migrati sulla superficie epiteliale (intestino) o direttamente affacciati nei luoghi non coperti da epitelio (fondi delle lacune tonsillari) distruggono molti germi. Ad onta di queste difese qualsiasi tratto di mucosa non disconti-

nuata può fornire porte d'entrata a molte infezioni, ora essendo stata la mucosa stessa previamente alterata dai microorganismi ed ora senza tale preparazione e senza immediata sofferenza dei tessuti attraverso i quali sono passati i microparassiti. Nel colera la penetrazione dei vibrioni nella mucosa intestinale ed al di là di questa avviene in seguito ad essudazione sierosa, acutissima, con distacco dell'epitelio superficiale e di parte di quello ghiandolare; invece nella tubercolosi delle ghiandole linfatiche del collo (scrofolosi tubercolare) l'infezione può svilupparsi senza che siano precedute alterazioni tubercolari alla porta d'entrata e lungo la via percorsa dai bacilli. L'infezione dalle mucose è agevolata da condizioni che favoriscono il rigoglioso sviluppo di microorganismi alla loro superficie. Certi recessi, come le lacune delle tonsille ed il lume dell'appendice vermiforme, sono propizi alla vegetazione di germi e per ciò rappresentano un frequente punto di partenza d'infezioni profonde ed anche generalizzate. La diminuzione delle secrezioni ed il rallentamento del flusso dei liquidi sulla superficie delle mucose, che avviene nella febbre, è un altro importante fattore di propagazione di germi patogeni; perciò non è mai abbastanza ripetuta la raccomandazione di curare la nettezza delle prime vie digerenti e respiratorie nei malati nei quali sono diminuite le secrezioni (febbricitanti!), al fine di evitare molte delle cosidette complicazioni morbose che sopravvengono in questi malati.

Una parte delle malattie d'infezione suole svilupparsi in seguito alla penetrazione di germi patogeni da una determinata porta. Così per es. il colera ed il tifo sono per lo più cagionati dall'entrata dei microparassiti nel canale digerente; la peste da quella nella pelle, attraverso scontinuazioni, o nei polmoni, la blenorragia uretrale dal contatto di pus contenente gonococchi con la mucosa dell'uretra, ma i più dei germi patogeni agiscono presso a poco nello stesso modo da qualsivoglia porta siano entrati. La grande frequenza dell'ingresso di un'infezione da una determinata porta può dipendere da una particolare disposizione di certi tessuti o dal modo nel quale l'infezione deve essere trasmessa, o dall'occasione di contagio. La prima delle enumerate possibilità è per lo meno assai rara; la seconda si avvera certamente nelle infezioni trasmesse esclusivamente per diretta inoculazione nel sangue (malaria), la terza è palese e frequente nelle infezioni cagionate da usuali o necessari contatti (malattie veneree). Anche per la gravità e la rapidità dello sviluppo di un'infezione non è indifferente la porta d'entrata. Così per esempio la lissa ed il tetano si manifestano più presto ed hanno un decorso più grave se l'infezione è avvenuta da ferite vicine al sistema nervoso centrale.

La propagazione delle malattie infettive avviene in seguito al contatto di individui sani con ammalati o per mezzo dell'ambiente. Gli agenti patogeni che si diffondono nella prima maniera sono detti *contagi;* quelli

che si diffondono nella seconda maniera erano denominati *miasmi*. Questo termine è andato in disuso, perchè è l'espressione dell'antico, erroneo concetto che le materie infettanti consistano in emanazioni di sostanze corrotte nell'aria. La trasmissione dell'infezione per contagio è propria di quei microorganismi che sono obbligati a vita parassitaria e quindi non possono sopravvivere che per un tempo brevissimo fuori dall'ospite. In senso stretto non esistono infezioni che si trasmettano soltanto per contagio, come probabilmente non esistono microorganismi parassiti assolutamente obbligati. Di questo fatto conviene che tenga conto il medico, affinchè egli non escluda a priori certi mezzi di diffusione mediata anche per le malattie dette contagiose. Così per es., mentre è vero che la spirochete della sifilide è estremamente labile fuori del corpo dell'ospite vivo e quindi che la malattia per lo più si trasmette per contagio, è nondimeno provato che l'infezione può avvenire anche dal cadavere, alcune ore dopo la morte (pericolo d'infezione nell'autopsia) e da oggetti che sono stati in contatto con ulcere o placche sifilitiche. La trasmissione esclusiva dall'ambiente è propria di quelle malattie d'infezione, nelle quali i microparassiti hanno sede recondita e non escono naturalmente dal corpo dell'ospite o, se ne escono, devono passare in un altro ospite per compiervi un ciclo di sviluppo, come la malaria. Però, anche per la malaria, se avviene che sangue di un malato sia iniettato nei vasi di un uomo non malarico, l'infezione sarà trasmessa senza naturali veicoli dell'ambiente. La massima parte delle infezioni si diffonde, a seconda delle particolari occasioni, ora direttamente ed ora per l'ambiente.

Una circostanza che può apparentemente creare un'eccezione alla regola che le malattie infettive sono trasmesse ai sani dagli ammalati è quella che un organismo sano alberghi microorganismi di piena attività patogena e li sparga nell'ambiente. Da questa circostanza provengono non di rado epidemie di malattie infettive, il cui germe non è stato importato da persone malate. Oltre a ciò può darsi che microparassiti restino molto a lungo e in gran copia in individui che sono guariti della malattia infettiva e che da questi vengano sparsi. I sani ed i guariti che contengono microparassiti patogeni vengono denominati *portatori di germi*. Questi individui, molto pericolosi per la pubblica salute, devono esser circondati da cure di vigilanza finchè, se è possibile, essi siano liberati dai loro funesti abitatori.

Un particolare modo di *trasmissione* di malattie infettive è quello *per eredità*. Le malattie infettive ereditate vengono erroneamente dette ereditarie. Sono ereditarie soltanto le qualità dei gameti e perciò non può essere che acquisita dal prodotto del concepimento una malattia direttamente cagionata da un fattore di origine esterna.

L'eredità dell'infezione può dipendere da germi esistenti nell'ovo prima della fecondazione (*infezione ovogena*), od entrati con lo sperma nel-

l'atto della fecondazione (*infezione spermatogena*), o passati dalla madre nel prodotto della concezione per la placenta (*infezione placentare*).

L'infezione ovogena è stata prodotta sperimentalmente con l'introduzione di bacilli della tubercolosi aviaria nell'ovo di gallinacei (Maffucci). I pulcini sono nati tubercolosi o deboli e per poco tempo vitali. Ma nelle femmine dei mammiferi e specialmente nella donna non furono mai trovati ovi infetti, che non fossero profondamente alterati e quindi resi incapaci di produrre l'embrione. Perciò l'infezione ovogena non è da tenersi in considerazione per l'eredità dell'infezione nella specie umana.

L'infezione spermatogena è anch'essa stata verificata con l'esperimento. Iniettando sperma di coniglio, misto ad una densa sospensione di bacilli del tubercolo di stipite bovino, nell'utero di coniglie appena sgravate e quindi sicuramente pronte per un nuovo concepimento, si ottenne lo sviluppo di embrioni che contenevano bacilli del tubercolo, sebbene non fossero veramente tubercolosi. Non è però stato finora dimostrato che questi embrioni possano svilupparsi completamente e perciò è rimasto incerto se il risultato dell'esperimento sia bastevole per provare l'eredità spermatogena dei neonati tubercolosi. Oltre a ciò le condizioni di questo esperimento sono troppo differenti da quelle che possono naturalmente avverarsi nell'uomo, perchè, se è vero che nello sperma di malati di grave tubercolosi, anche senza localizzazione nei testicoli, è stato trovato qualche bacillo del tubercolo (1 su 20 milioni di spermatozoi), il numero di questi germi è così piccolo che la probabilità della loro penetrazione nell'ovo nel momento della fecondazione è trascurabile. Per altre infezioni non sono stati fatti esperimenti.

L'infezione placentare è senza dubbio provata ed è la sola che abbia importanza pratica per l'eredità delle infezioni nella specie umana. La trasmissione di malattie infettive per mezzo della placenta può avvenire in seguito al passaggio di microorganismi dal sangue circolante della madre od alla propagazione e diffusione da un focolaio d'infezione della placenta (tubercolosi, sifilide placentare). In alcuni casi l'origine materna dell'eredità d'infezioni può sfuggire al medico, perchè la malattia non si è palesata nella madre. Questo fatto, che non di rado si avvera nell'eredità della sifilide, è stato la causa per cui per molto tempo si è creduto che la sifilide potesse essere trasmessa direttamente dal padre al prodotto del concepimento, senza infezione della madre. L'uso delle reazioni sul siero di sangue per la verifica della sifilide ha però insegnato che le madri di nati sifilitici, anche se non hanno mostrato altri apprezzabili fenomeni della sifilide, reagiscono in modo positivo per questa malattia, e quindi ha rivelato che anche in questi casi la sifilide può essere stata trasmessa per via placentare.

Da quanto è stato detto si può concludere che la così detta eredità delle malattie infettive dipende da contagio nell'utero.

In alcuni casi di malattia infettiva i microorganismi non entrano nel

corpo dell'ospite in qualità di patogeni immediatamente attivi per l'infezione, ma acquistano virulenza dopo avere abitato nell'ospite fino dalla nascita o per molto tempo, senza danneggiarlo. Così si spiegano le cosidette *autoinfezioni* e le infezioni da *microbismo latente.* Vere autoinfezioni, cioè infezioni provenienti dall'organismo stesso che si ammala, non esistono; sibbene succede non di rado che microorganismi commensali o saprofiti, passati oltre le barriere dei rivestimenti epiteliali, invece di essere distrutti dai mezzi di difesa dei tessuti, contro i quali in genere non hanno la capacità di resistere (per es. il bac. del colon, se passa oltre l'epitelio dell'intestino, viene distrutto nei follicoli linfatici), si moltiplichino ed eventualmente invadano tutto l'organismo.

Il microbismo latente consiste nella lunga permanenza, in recondite località del corpo, di germi patogeni che, senza perdere la capacità d'infettare, siano restati per molto tempo silenziosi ed ignorati e ad un momento, eventualmente determinato da fattori esterni od interni (indebolimento della resistenza locale o generale), oppure di quando in quando, senza apprezzabili motivi, si siano ridestati ed abbiano cagionato i caratteristici processi patologici, dipendenti dal loro parassitismo. Così per es. succede che, molto tempo dopo un'operazione chirurgica, intorno a qualche filo di seta, affondato nei tessuti, si accenda un'infiammazione suppurativa, cagionata da micrococchi piogeni, senza che il filo abbia potuto essere infettato dopo l'operazione. Sperimentalmente si può dimostrare che il sangue di un animale in cui siano stati introdotti microorganismi di fronte ai quali quell'ospite è resistente, iniettato dopo qualche tempo in un altro animale di specie recettiva, suole cagionare in questo l'infezione con quei microorganismi. Ai fatti del microbismo latente sono analoghi quelli dell'infezione che talora si sviluppa nei portatori di germi, che per molto tempo erano stati innocui.

L'infezione può essere limitata ad una località od estesa a tutto l'organismo. Perciò si distinguono le malattie d'*infezione locale* da quelle d'*infezione generale.* I termini di questa distinzione non devono però essere presi in senso letterale. Non v'è malattia infettiva nella quale soltanto una parte dell'organismo sia alterata; la sede dei microparassiti nell'ospite può bensì essere circoscritta, ma gli effetti del parassitismo sono sempre più o meno palesemente diffusi. Talora questi effetti sono imponenti, tanto da dominare nel quadro della malattia; perciò in questi casi il clinico non tiene conto della circoscritta sede dei microorganismi ed annovera la malattia fra le infezioni generali; altre volte gli effetti generali non sono palesi ed i sintomi sono quelli di una malattia confinata in un piccolo territorio del corpo, ma l'indagine di certe reazioni generali svela la partecipazione di tutto l'organismo alla infezione. Così per es. nella tubercolosi della pelle i bacilli del tubercolo sono spesso contenuti in una stretta regione superfi-

ciale del corpo, ma tutto l'organismo è dalla tubercolosi specificamente mutato di fronte all'azione dei veleni tubercolari: dovunque si pratichi l'introduzione di minime quantità di tubercolina si palesa la specifica, eccessiva sensibilità dell'organismo all'azione di questo veleno. D'altro canto, pur essendo talvolta molto diffusi i microorganismi e palesi gli effetti del parassitismo in tutte le regioni, non può dirsi che la malattia sia in istretto senso generale, cioè che essa interessi egualmente tutto il corpo del malato; per es., quella malattia infettiva, che gli antichi attribuivano alla flogosi suppurativa di tutto il sangue (*piemia*), tanto è numerosa e densa la formazione degli ascessi, non può essere dichiarata generale che nel senso che la grande quantità e la distribuzione illimitata dei focolai di suppurazione implicano il patimento di quasi tutte le parti del corpo, oltre a cagionare diffusi fenomeni d'intossicazione.

Le malattie cagionate dall'invasione di microparassiti nel sangue e dalla conseguente loro diffusione in tutte le parti del corpo, senza produzione di focolai d'infezione localizzata, si dicono *sepsi* o *setticemie*, volendo con questi nomi richiamare l'antico concetto della totale corruzione degli umori del corpo. A cagionare una setticemia non basta però la presenza di microorganismi nel sangue e neppure la moltiplicazione di essi nel sangue circolante, perchè in alcune malattie, ora nei periodi precoci, ora in quelli avanzati ed ora nei terminali, si avvera l'entrata, il transito e la circolazione e non di rado anche un'abbondante moltiplicazione dei microparassiti nel sangue, senza che questi fatti siano la cagione dei più importanti e caratteristici fenomeni della malattia. Per indicare questa eventualità, che deve essere distinta dal processo setticemico, si usa il termine di *batteriemia*. Una situazione speciale si presenta nelle malattie del sangue da protozoi, come la malaria. In questa la moltiplicazione dei protozoi avviene nel sangue, l'opera più dannosa dei parassiti si esplica sui globuli rossi ed i fenomeni clinici più caratteristici dipendono dall'infezione del sangue; nondimeno non si usa di chiamare setticemia la malaria od altre malattie del sangue causate da protozoi, probabilmente perchè quel termine ricorda troppo il concetto dell'azione diffusa di una particolare materia putrida o velenosa.

Le infezioni a focolai limitati possono estendersi gradualmente, per la proliferazione dei parassiti o per la loro migrazione o trasporto a tappe, per mezzo di liquidi o di cellule mobili; oppure cagionare l'entrata nel circolo del sangue o nella corrente linfatica di frammenti di colonie di schizomiceti o di tessuti contenenti i germi, che spargono a distanza la causa specifica della malattia (*metastasi dell'infezione da embolie micotiche*).

Quando l'estensione e la moltiplicazione delle sedi dell'infezione sono tanto grandi che tutto l'organismo ne sembri occupato, si dice che ha avuto luogo la *generalizzazione dell'infezione*.

La propagazione dell'infezione non avviene in tutti i casi nei quali i microorganismi continuano a pullulare in un focolaio, perchè essi trovano incompatibilità con certi tessuti od ostacolo e contrasto nelle parti sane, per l'azione battericida e batteriolitica degli umori dell'organismo, che nei territori con circolazione attiva sempre si rinnovano, e per la distruzione dei parassiti, operata dalle cellule semoventi: gli stessi tramiti della propagazione dei germi oppongono dunque resistenza all'estensione dell'infezione. Dall'esito del contrasto dipende l'andamento della malattia. Perciò non si deve in guisa troppo schematica concepire il decorso delle infezioni, dette locali, ammettendo due sole possibilità: quella della limitazione, consecutiva all'esaurimento dell'azione parassitaria, e quella della fatale estensione per irradiazione da un centro; bisogna in ogni caso tenere in massimo conto le resistenze e le difese opposte nei campi circostanti al focolaio primitivo e in tutto l'organismo.

* * *

Il principio della specificità delle infezioni si fonda sul presupposto che in ogni malattia infettiva siano presenti parassiti di una sola specie. Però quel presupposto non si avvera regolarmente nella pratica: in molti casi di malattie infettive due o più specie di microparassiti si trovano nella sede della malattia e cagionano, per la loro contemporanea azione e per particolari rapporti che intercedono tra di esse, importanti modificazioni nel quadro clinico. Le infezioni simultanee con due o più specie di germi si chiamano *miste,* quelle che succedono ad infezioni primitive *secondarie.*

La contemporanea presenza di più germi può essere una condizione necessaria o favorevole allo sviluppo di alcuni di essi. Questo è, per es., il caso per il germe del tetano. Le spore di questo microorganismo non vegetano nei tessuti integri; perchè esse si sviluppino è necessario che altri fattori abbiano fortemente danneggiato od ucciso il tessuto, od almeno interposto materiale organico morto (sangue stravasato) fra gli elementi vivi. In pratica l'opera preparatoria per la vegetazione dei germi del tetano viene fornita, oltre che dal maltrattamento dei tessuti nell'atto della lesione che introduce le spore del tetano, dall'entrata di altri microorganismi che, come gli stafilococchi piogeni, intossicano i tessuti. Anche in altra guisa si manifestano reciproci rapporti fra microparassiti conviventi in un ospite: i microorganismi patogeni, strettamente anaerobi, possono sopravvivere e moltiplicarsi in tessuti che contengono ossigeno in quantità maggiore di quella ch'essi potrebbero tollerare, se, insieme ad essi, si trovano degli aerobi molto avidi di ossigeno, come i microorganismi piogeni e specialmente il b. piocianeo. In questi casi l'infezione mista crea delle condizioni d'ambiente propizie allo sviluppo dei germi patogeni presenti. Altre volte si

avvera un fatto opposto, cioè il pervertimento di un ambiente propizio allo sviluppo di un microorganismo per opera di altri con esso conviventi. Così per es. il b. coli, produttore di acido, in un focolaio di suppurazione da stafilococco piogeno ostacola la vita del piogeno e può mettere un freno all'estendersi della suppurazione (la suppurazione del cellulare intorno al retto o periproctite tende a circoscriversi quando il b. coli sia penetrato nel focolaio). L'azione antagonista tra varie specie di germi nelle malattie infettive è però eccezionale ed anche i fatti di concorrenza nell'acquisto di sostanze di nutrizione tra diversi microparassiti, che facilmente possono essere verificati in vitro, non hanno notevole importanza per frenare il parassitismo nell'infezione mista. Perciò in pratica non si può attribuire un significato benigno alle infezioni miste e sono da considerare fallaci le speranze di contrastare lo sviluppo di una malattia infettiva ed ancor più quelle di curarla con l'introduzione artificiale di altri germi patogeni o saprofiti (*batterioterapia*). In generale gli effetti delle infezioni miste e di quelle secondarie corrispondono al cumulo degli effetti delle singole infezioni contemporanee o succedute od anche all'esaltazione della potenza ostile di uno o più germi conviventi. L'esaltazione dell'azione patogena può consistere nell'acquisto di virulenza dei germi o nella diminuzione di resistenza dell'organismo. Ciascuno di questi due fatti si avvera senza dubbio ed ora l'uno ora l'altro prevale, ma per lo più sono così combinati, che non c'è dato di distinguerli. Per esempio si sa che nella difterite delle fauci gli streptococchi, che solitamente si trovano sulla mucosa e nei recessi delle tonsille, ben presto, se pure non contemporaneamente al b. della difterite, manifestano azioni patogene ed aggravano coi loro veleni e con la diffusione e migrazione nell'organismo (embolie micotiche) i fenomeni della malattia. In questo caso si tratta senza dubbio tanto di acquisto di virulenza degli streptococchi che di diminuzione di resistenza locale e generale dell'ospite. Nelle caverne polmonari dei tisici vegetano coi bacilli del tubercolo altri schizomiceti patogeni, dei quali alcuni hanno grande importanza per il decorso della tubercolosi dei polmoni e per la produzione di fenomeni che non appartengono al quadro delle infezioni tubercolari pure (curva termica diversa da quella della tubercolosi).

In alcune malattie pare che l'associazione di due o più specie di germi sia necessaria per l'infezione, non già nel senso che uno dei germi, causa specifica del processo, sia messo in attività patogena mercè l'opera di altri, come nel tetano, ma nel senso che più microorganismi, da sè poco virulenti od innocui, associati in simbiosi, diventano infettanti e cagionano insieme una tipica malattia infettiva; esempio classico di quest'associazione è l'infezione mista coi b. fusiformi e gli spirilli nell'angina di Vincent.

Si avvicinano ai casi d'infezione secondaria quelli nei quali sopravvengono i saprofiti della putrefazione in sostanze morte dell'organismo.

Qui la putrefazione s'inserisce nel processo della malattia infettiva, aggravandolo e creando una nuova origine d'intossicazione (*cancrena secondaria*).

I caratteri biologici dei microparassiti ed i rapporti che questi hanno con l'ambiente esterno cagionano diversi modi di apparire e di decorrere dei morbi infettivi nelle popolazioni. Un'infezione può essere continua in un gruppo di popolazione (*endemica,* cioè insita nel popolo), o comparirvi di tanto in tanto e, dopo periodi più o meno lunghi, estinguersi, per ricomparire eventualmente più e più volte (*epidemica,* cioè sopravvenuta nel popolo). Che vi siano malattie, le quali, dopo aver infierito per molto tempo in una regione, si siano estinte definitivamente, non si può affermare. Da un lato esistono le prove che certe infezioni hanno afflitto l'umanità da millennii (tubercolosi nelle mummie d'Egitto), dall'altro è ben fondata l'opinione che in alcune popolazioni, nelle quali i germi di alcune malattie infettive sono da molto tempo enormemente diffusi, la forma morbosa sia molto più lieve che in altre popolazioni. Questo fatto è stato constatato per la malaria nell'Africa, per la sifilide nell'America meridionale e per il tifo petecchiale nell'America settentrionale. E' però probabile che questi fenomeni, piuttosto che dall'esaurimento della capacità patogena dei microparassiti, dipendano dall'aumento della resistenza, conseguito dalle razze indigene della regione attraverso un secolare adattamento dell'organismo a fattori patogeni esistenti nell'ambiente: ed infatti si può constatare che gl'immigrati non sono a quelle infezioni resistenti come gl'indigeni.

Il carattere di endemica o di epidemica di una malattia dipende in parte dalle relazioni fra i germi e l'ambiente. Microparassiti che si propagano principalmente per mezzo dell'ambiente cagionano malattie endemiche in quei luoghi nei quali essi trovano costantemente condizioni propizie alla conservazione della loro vita e della loro virulenza, mentre cagionano malattie epidemiche là dove quelle condizioni sono temporanee. Per il medesimo morbo si constata ch'esso è endemico in alcuni paesi ed epidemico in altri; per es. il colera asiatico, che nelle Indie orientali è endemico, è nella massima parte della zona temperata e nella fredda epidemico, perchè il clima dell'India è propizio alla conservazione del vibrione del colera nelle acque durante tutto l'anno, mentre altrove la vicenda delle stagioni interrompe l'epidemia. Altre malattie molto diffuse in certe popolazioni, sebbene non abbiano schietto carattere epidemico, perchè, per il loro frequente andamento cronico, non subiscono vere interruzioni, si esacerbano e si estendono in certe stagioni; ciò non dipende però in molti casi dall'azione di fattori di ambiente sul parassita, ma su ospiti intermedi o definitivi, necessari per la trasmissione della malattia all'uomo. Per es. l'infierire della malaria in diverse stagioni in paesi di differente clima, dipende dal fatto che l'epoca dell'ovulazione dell'anofele, epoca nella quale la femmina succhia il sangue dell'uomo, varia secondo il clima.

Il carattere di alcune malattie infettive è ora endemico ed ora epidemico, secondo i diversi costumi delle popolazioni. Là dove il modo di vivere è guidato dalle norme dell'igiene, certe malattie infettive vengono presto soffocate, mentre in paesi meno civili l'infezione si perpetua. Non è quindi da meravigliarsi se fra gli indiani che abitano intorno agli stagni, nei quali scaricano i rifiuti e si bagnano e dai quali attingono l'acqua da bere, il colera sia endemico, mentre, ad onta dell'ambiente propizio alla conservazione dei vibrioni fuori dell'ospite, nei popoli che seguono norme più caute di vita, esso sia epidemico.

D'altro canto, però, va rammentato che la presenza di portatori di germi può, anche nelle popolazioni più civili, perpetuare certe infezioni od almeno rendere sempre imminente il pericolo della loro comparsa. Il carattere epidemico della maggior parte delle malattie contagiose non ha che poca relazione con fattori dell'ambiente. La diminuzione e l'estinzione della malattia dipendono sopratutto dal fatto che gli individui che hanno sofferto il contagio, per lo più sono per un certo tempo indenni dalla malattia e perciò, dopo averla superata, non contribuiscono più a diffondere l'infezione. Se oltre a ciò avvenga che il contagio, dopo avere infierito in una regione, si indebolisca, non sapremmo dire. I risultati delle prove sperimentali sono contrari a questa ipotesi ed anzi dimostrano che i microparassiti, passando attraverso ospiti recettivi, sogliono crescere di potenza patogena; quelli epidemiologici non sono decisivi: da un lato essi mostrano che certi contagi (influenza), i quali non lasciano negli individui che li hanno superati una notevole immunità, dopo avere infierito per breve tempo in una regione, si esauriscono, dall'altro avvertono che quegli stessi contagi passano immediatamente, come un'onda furiosa, da un popolo ad un altro, ripetendo via via la vicenda della conflagrazione e dell'estinzione. E' possibile che anche questi contagi cagionino un'immunizzazione passeggera, la quale basti, se non a preservare l'individuo dal ripetersi della malattia, a limitare rapidamente i centri di diffusione della medesima.

* * *

Fino dall'inizio di questo capitolo, nel definire le malattie infettive, abbiamo affermato che è necessario che nell'ospite esista la *disposizione* a risentire l'azione dannosa dei microparassiti e dei loro veleni. Di questa condizione è da tener conto tanto nello studio sperimentale delle infezioni, quanto nella valutazione di fenomeni clinici ed epidemiologici.

E' stato constatato negli esperimenti su varie specie, razze e varietà di animali che non esistono microparassiti capaci di cagionare in tutte l'infezione; oltre a ciò, studiando il potere patogeno di un microparassita su un grande numero di individui di una stessa razza relativamente pura,

si è sempre trovato che, ad onta che fossero invariate le qualità del germe, alcuni individui erano sfuggiti all'infezione, anche se in questi i microorganismi erano stati introdotti in maggior copia che negli individui nei quali la malattia si era sviluppata. Altre osservazioni hanno provato che anche l'età ed il sesso sono fattori fisiologici importanti per la disposizione a certe infezioni ed a determinate localizzazioni dei germi. Così per esempio, nell'infanzia esiste, secondo la maggior parte degli autori, una grande sensibilità di fronte al bacillo del tubercolo ed è molto più frequente che nell'età successive la localizzazione della tubercolosi nelle ghiandole linfatiche e nelle membrane sierose ed in modo particolare nelle meningi della base del cervello. Nelle femmine, secondo accurate statistiche, la morbilità per il tifo e la mortalità per la pertosse, il morbillo, la parotite epidemica, la scarlattina ed altre infezioni sono notevolmente maggiori che nei maschi, sebbene questi siano più esposti di quelle alle infezioni.

Il complesso delle qualità che sono ereditate ed acquisite costituisce in ogni individuo un particolare ambiente per i microparassiti ed un singolare meccanismo di reazione di fronte ad essi. Se sia possibile di classificare i diversi gradi di disposizione ad una infezione in rapporto con l'insieme delle qualità fisiche e chimiche dell'organismo, cioè di stabilire una relazione fra morbilità e mortalità per determinate malattie infettive e singoli tipi di costituzione individuale, non è pertanto lecito di affermare o di negare in modo generale; però esistono alcuni casi nei quali è probabile che esista il nesso fra la disposizione ad una infezione ed un tipo di costituzione dell'organismo. Il caso che, a proposito di codesto nesso, fu più studiato, è quello della disposizione alla tubercolosi in genere ed alla tisi polmonare in ispecie negli individui di costituzione astenica, caratterizzata dall'aspetto che gli antichi chiamavano abito tisico. Per questo caso le statistiche confermano l'ipotesi dei medici, ma non bastano a provare che esista veramente una specifica disposizione costituzionale, inquantochè gli astenici sono poco resistenti a qualsivoglia fattore patogeno e la predisposizione alla tisi dei polmoni è in parte cagionata dalla cattiva conformazione del torace e dei polmoni (*disposizione locale*).

I fattori più importanti della disposizione individuale ad una infezione non possono essere identificati con segni generici di debolezza o di resistenza, anatomicamente o chimicamente apprezzabili: essi devono essere verificati con metodi biologici, i quali mettano in confronto gli elementi formati ed i liquidi dell'organismo con i parassiti, nell'organismo stesso ed in vitro, per ricavare le specifiche proprietà attuali degli uni e degli altri e quindi le attitudini dell'organismo a reagire contro l'introduzione dei parassiti.

Da esperimenti è in primo luogo risultato che tanto le cellule vive (METSCHNIKOFF), quanto i liquidi freschi (NUTTALL, BUCHNER) sono mezzi

che possono difendere l'organismo contro certe specie di microparassiti: le cellule in quanto possono distruggere microorganismi introdotti nel proprio corpo ed emanare sostanze che, collaborando e completandosi l'una con l'altra, rendono battericidi e batteriolitici gli umori del corpo (*alessine e leucine*); i liquidi in quanto portano queste sostanze ai tessuti ed altre ne recano in contatto coi microorganismi, danneggiandoli direttamente ed agevolandone la distruzione per mezzo della fagocitosi (*opsonine*, WRIGHT). Che tali fattori siano importanti per la naturale resistenza alle infezioni è ammesso, ma non è ancora dimostrata la precisa corrispondenza fra la diretta funzione di essi ed il grado di resistenza e la refrattarietà ad una infezione in un determinato organismo. Così per es., mentre il sangue di coniglio è fortemente battericida dei bacilli del carbonchio, il coniglio è nondimeno molto sensibile a quell'infezione, e, mentre il sangue di cane ha un debolissimo potere battericida dei bacilli del carbonchio, il cane non è recettivo all'infezione carbonchiosa. Analoghe constatazioni furono fatte riguardo alla difesa cellulare mediante la fagocitosi: i fagociti di molti mammiferi sensibili al carbonchio sono capaci di includere nel proprio corpo e di digerire bacilli del carbonchio, e quelli di animali sensibili alla tubercolosi possono distruggere i bacilli del tubercolo.

La naturale resistenza e la refrattarietà alle infezioni non possono essere attribuite in modo schematico ad un costante meccanismo di difesa: ora l'uno ora l'altro fattore è attivo o predominante e solo un accurato studio di ciascun caso particolare potrebbe dar conto del comportamento dell'individuo di fronte ad un'infezione.

Oltre a ciò è da notare che i fenomeni di battericidia e di fagocitosi variano nel medesimo individuo di fronte agli stessi microparassiti. Questo fatto è per il giudizio e la condotta del medico di fronte alle malattie infettive di grande importanza. Alcuni fattori che possono cagionare quelle variazioni, furono identificati, specialmente riguardo alla diminuzione della resistenza dell'organismo. Una serie di precisi esperimenti e molte osservazioni cliniche ed epidemiologiche hanno dimostrato che l'alimentazione insufficente od incompleta, l'abbassamento della temperatura del corpo e lo strapazzo fisico possono cagionare persino la perdita dell'immunità di specie e di razza; alterazioni di secrezione interna, quali esistono nel mixedema, nel diabete pancreatico e in molti casi nella gravidanza, diminuiscono la resistenza di fronte a varie infezioni e specialmente alla tubercolosi; varie intossicazioni attenuano e persino annullano il potere battericida del sangue (veleno dei serpenti).

L'aumento della resistenza in genere e quello del potere battericida in ispecie non sono stati finora bastantemente studiati, ed i non molti esperimenti eseguiti hanno condotto a conclusioni contradditorie. Nondimeno l'esperienza clinica ha deciso in favore della possibilità di aumentare la

naturale resistenza alle infezioni con la ricca e completa alimentazione, la regolazione dei sali introdotti, il soggiorno in ambienti che rendono attivo lo scambio dei gas, l'esposizione ai raggi solari e l'allontanamento delle cause di patemi. Ma questo aumento è limitato e non varca mai i confini tracciati dalla costituzione individuale, che non può venire mutata.

D'altro canto poi va ricordato che nel corso stesso delle malattie infettive, anche prescindendo dalle reazioni immunitarie, succedono dei fatti che aumentano le difese umorali e quelle cellulari: l'infiammazione, l'iperemia passiva di grado moderato, i processi di rigenerazione patologica e la stessa febbre, sebbene non siano adattati ad un preciso fine utile come i processi fisiologici, rappresentano un rinforzo delle naturali difese contro i microparassiti.

Accanto alle azioni ostili degli umori e delle cellule deve essere considerato un altro possibile fattore di naturale refrattarietà, cioè l'indifferenza di certi protoplasmi all'azione di veleni originati da microparassiti. Che questa esista ed abbia la principale importanza per alcuni casi di assoluta immunità di specie è fuori di dubbio, ma che essa conti anche per la relativa resistenza di singoli individui non è dimostrato nè probabile. Perciò il medico non può fare assegnamento su una completa indifferenza dell'individuo ad un'infezione verso la quale la sua specie è recettiva.

* * *

Quando i microparassiti sono penetrati in un ospite recettivo incomincia l'infezione, ma non si manifestano contemporaneamente i fenomeni della malattia. Il tempo che intercorre fra l'infezione ed il principio della malattia è detto *periodo d'incubazione,* termine che esprime l'idea che la malattia venga preparata dallo sviluppo del germe. In generale si ritiene che nel periodo d'incubazione avvenga la moltiplicazione dei parassiti fino al limite necessario perchè riesca efficace il loro attacco contro l'ospite. Sebbene sia certo che il processo di moltiplicazione è essenziale perchè si manifesti la malattia e sia sperimentalmente dimostrato che il periodo d'incubazione può essere notevolmente accorciato dall'entrata di un grande numero di germi nell'ospite, si deve tener conto anche di altri processi che durante l'incubazione preparano lo sviluppo della malattia. In primo luogo si deve tener presente che i germi patogeni, per quanto il loro stipite sia virulento, al primo contatto coi costituenti dell'organismo non trovano immediatamente condizioni per nuocere senza contrasto. I poteri difensivi, anche negli organismi più sensibili ad un'infezione, si oppongono alla vita dei parassiti: s'impegna una lotta che per un certo tempo resta incerta e non consente l'inizio della malattia. In questo periodo si svolgono complicate vicende, in parte favorevoli all'attacco dei germi: aumento del-

2

l'aggressività dei parassiti, cagionato secondo alcuni (BAIL) da particolari sostanze (*aggressine*), secondo altri da diminuita resistenza dei tessuti per l'azione dei veleni elaborati dai microorganismi ed emanati dai loro corpi distrutti; in parte propizie alla difesa dell'organismo: aumento della batteriolisi e della fagocitosi. In secondo luogo si deve considerare che la sensibilità locale e generale dell'organismo muta durante il periodo d'incubazione, in seguito a reazioni stimolate dai microorganismi e dai loro prodotti: in alcune malattie a periodo d'incubazione non molto breve o lungo, come il tifo e, rispettivamente, la sifilide, i microorganismi si diffondono nel sangue prima che si manifesti la malattia e, quando questa incomincia, essa compare alla porta dalla quale i germi sono penetrati, cioè là dove è avvenuto il primo incontro dei parassiti con l'ospite. Ciò non può essere spiegato che con l'aumento della sensibilità nei tessuti nei quali da più tempo era avviata l'azione dei parassiti sull'ospite. Finalmente è da notare che nella maggior parte delle infezioni, anche di quelle con incubazione assai lunga, i fenomeni della malattia non si sviluppano gradualmente, ma in poco tempo e talora in modo esplosivo, ciò che mal si comprenderebbe se essi fossero cagionati dal progressivo aumento dei parassiti; per es. alcune malattie contagiose, caratterizzate da eruzioni nella pelle, hanno dieci a quindici giorni d'incubazione, nei quali non si nota il menomo disturbo, e, dopo di questi, ad un tratto, con febbre, si manifesta l'eruzione su tutta la superficie del corpo.

I periodi d'incubazione variano di molto nelle diverse infezioni e, entro limiti non troppo stretti, sono caratteristici per ciascuna di esse. Alcune malattie si manifestano poche ore dopo l'infezione (influenza), altre dopo settimane (sifilide), ed altre talora dopo mesi (lissa). Nei casi con lunghissimo periodo d'incubazione forse avviene un fatto analogo a quello del microbismo latente, cioè la conservazione del virus in istato di letargo ed il risveglio in seguito a circostanze accidentali.

Dopo l'incubazione si manifesta il *quadro della malattia*, che, da un punto di vista generale, può essere considerato come l'effetto dell'intossicazione e delle reazioni dell'organismo. Questi fenomeni sono così intimamente intrecciati che il voler distinguerli per separare quelli che hanno significato puramente dannoso per l'organismo, da quelli che valgono come difese, sarebbe inopportuno anche per uno schema didattico.

E' bensì da ammettere che l'intossicazione prostri le difese dell'organismo ed agevoli lo sviluppo e l'invasione dei germi; ma è tuttavia da considerare che l'intossicazione stessa, direttamente e per mezzo dei prodotti della degenerazione e della necrosi dei tessuti, cagiona da un lato specifiche reazioni immunitarie e dall'altro infiammazione, cioè una reazione generica, in cui i presidii contro qualsiasi fattore dannoso aumentano.

Le reazioni contro i microparassiti consistono nella promozione e nel

rinforzo di funzioni specifiche contro i veleni (*antitossiche*) e contro i corpi stessi dei microparassiti (*antibatteriche*), funzioni che, per facilitare la dizione, vengono simboleggiate con particolari sostanze, il cui nome indica l'effetto che ciascuna di esse consegue (*antitossine, battericidine, batteriolisine, batteriotropine*), analoghe a quelle che presidiano l'immunità degli organismi normali. Esse sono cagionate dallo stimolo delle sostanze tossiche o comunque provenienti dai parassiti e, secondo una geniale costruzione dottrinaria, ideata da P. EHRLICH, sarebbero analoghe ai processi di rigenerazione patologica.

EHRLICH ha preso come modello del protoplasma funzionante lo schema chimico dei composti del benzolo: nel mezzo, al posto dell'esagono di KEKULE, sta il nucleo di funzione specifica del protoplasma; da esso, come dall'anello del benzolo, si partono gruppi atomici (*catene laterali*), dotati di speciali affinità chimiche, mediante le quali si accaparrano certe sostanze che introducono nel nucleo funzionale. I protoplasmi sensibili alle tossine e ad altre sostanze eterogenee possiedono catene laterali adatte a combinarsi con quelle e ad introdurle nel nucleo di funzione. Però questo secondo atto non succede in ogni caso, od almeno non si avvera immediatamente nei protoplasmi meno sensibili all'azione di quelle sostanze. In molti protoplasmi dell'organismo il nucleo di funzione viene risparmiato e della catena laterale una parte viene bloccata e resta inerte per il compito di introdurre materiali nel nucleo di funzione. Quella parte, essendo inutile, viene eliminata e nella catena laterale monca si accende un processo di neoformazione, analogo a quello della rigenerazione patologica. In conseguenza di questo processo, che in un primo tempo è, come in tutte le rigenerazioni, eccessivo, i gruppi atomici neoformati, risultano esuberanti, e, in obbedienza alla regola che vuole sia ristabilita l'armonia nella sostanza vivente, vengono ridotti alla quantità normale mediante l'eliminazione della parte eccessiva. I gruppi atomici esuberanti, staccati dal nucleo di funzione, mantengono nondimeno la loro specifica affinità chimica, e, vagando nei liquidi del corpo, agganciano le tossine e le sostanze eterogenee circolanti, prima che queste abbiano raggiunto le cellule sensibili alla loro azione. Per tal modo essi funzionano da inattivatori di sostanze differenti e, riguardo ai veleni, da antitossici. Per indicare la provenienza dei prodotti delle reazioni, secondo la teoria delle catene laterali, EHRLICH ha usato il termine di *ricettori liberi*, cioè gruppi adatti a ricevere sostanze differenti, liberati dal protoplasma al quale appartenevano. L'idea che ha guidato la dottrina della formazione di sostanze antagonistiche fu adattata anche alla genesi delle sostanze specifiche della dissoluzione di cellule, di globuli rossi e di microorganismi (*lisine*), sebbene per distruggere i detti elementi il prodotto della reazione abbia bisogno di completarsi mediante sostanze normalmente esistenti nel sangue fresco (*complemento*).

In seguito furono scoperte molte altre reazioni cagionate dalle stesse sostanze che stimolano la formazione di corpi immunitari e da altre. Queste reazioni hanno di comune che per esse vengono in particolari guise alterate le sostanze che le hanno stimolate. Siffatte reazioni si svolgono talora di pari passo con quelle veramente connesse con la difesa dell'organismo contro le infezioni, altre volte non hanno nessuna relazione con l'immunità, ma sono nondimeno di sommo interesse per il medico in quanto facilitano ed assicurano la diagnosi clinica ed il giudizio batteriologico sulla qualità di germi ignoti (*reazioni di agglutinazione, di precipitazione, di deviazione del complemento*).

Con queste scoperte il concetto delle reazioni immunitarie si è allargato a comprendere tutte le reazioni capaci di modificare in vari, particolari modi le sostanze che le hanno stimolate. Siffatte sostanze furono chiamate, con termine generico, *antigeni* ed i prodotti delle reazioni specifiche *anticorpi*. Il nome di reazioni immunitarie fu conservato per tutte quelle che sono cagionate da qualsivoglia antigene, anche se esse non hanno un'immediata relazione con la difesa dell'organismo contro le infezioni.

* * *

Nella maggior parte delle malattie infettive in genere ed in tutte le acute si manifesta il complesso di alterazioni, che compone il quadro della *febbre*. Questa è cagionata da veleni circolanti col sangue, i quali, almeno in parte, sono prodotti dai microorganismi. Se al disturbo della termoregolazione, che produce l'aumento della temperatura del corpo, sia da attribuire soltanto il significato di un fenomeno d'intossicazione, senza alcun rapporto con le difese dell'organismo, oppure se si debba considerare la febbre come una reazione generale, diretta ad ostacolare lo sviluppo dei germi e ad aumentare i mezzi di distruzione dei medesimi, non crediamo sia da decidere in modo valevole per tutti i casi. E' certo che alcuni microparassiti nelle culture non sopportano una temperatura così alta come quella che non di rado è raggiunta nel corso delle malattie da essi cagionate e che la maggior parte dei germi patogeni si sviluppa ottimamente a temperatura vicina a quella dell'uomo normale. Sul comportamento delle difese umorali e della fagocitosi nella febbre il giudizio non è stato concorde, ma i più hanno affermato che la battericidia e la fagocitosi aumentano negli animali riscaldati o resi febbricitanti con la puntura del cervello medio. D'altro canto la clinica ha verificato che, in coincidenza con la più alta febbre, non di rado avviene una rigogliosa moltiplicazione ed una irruente invasione dei microorganismi (per es. nel periodo avanzato dell'infezione carbonchiosa e della setticemia micrococcica) e le manifestazioni più gravi dell'intossicazione (per es. nel periodo finale della malattia teta-

nica). In tali casi la febbre raggiunge talora il grado dell'*iperpiressia,* la quale significa, non uno sforzo estremo per combattere l'infezione, ma la disfatta della termoregolazione per stupore o paralisi dei centri che ad essa presiedono.

I rapporti fra le difese dell'organismo e la febbre sono dunque complessi. L'alta temperatura in molte infezioni è indizio di processo morboso grave, sebbene non dipenda soltanto dalla intossicazione specifica, ma anche da quella con veleni provenienti dai tessuti alterati e morti, dai prodotti di essudazione e di emorragia riassorbiti ecc. D'altro canto con la febbre si avverano delle reazioni che si manifestano utili per l'organismo: l'iniezione di antigeni, anche non derivati da microparassiti, non di rado cagiona, con un'alta febbre, il miglioramento di infezioni, specialmente delle croniche, e la provocazione di febbre con l'introduzione artificiale di parassiti della malaria o della febbre ricorrente dà risultati mirabili nella cura della sifilide cerebrale. La mancanza di una notevole elevazione termica in malattie infettive, che sogliono essere accompagnate da alta febbre, e la forte caduta della temperatura nel corso di una di queste malattie (*collasso*) hanno significato tutt'altro che favorevole ed il più delle volte infausto.

In conclusione, sebbene i dati batteriologici e sperimentali non concordino perfettamente con quelli clinici per dimostrare che l'aumento della temperatura corrisponde ad una reazione diretta contro i germi ed i loro veleni, si può dire che la febbre è un processo concomitante ed intimamente congiunto con le specifiche reazioni immunitarie, ma non giustamente adattato alla difesa dell'organismo e perciò talora dannoso e pericoloso.

Accanto alla febbre ed in parte in conseguenza di essa si trovano in tutte le malattie infettive e specialmente in quelle nelle quali l'intossicazione è principalmente cagionata da tossine, degenerazioni di vari organi e sopratutto dei reni, del fegato e del cuore. Perciò i sintomi delle alterazioni di questi organi fanno parte del quadro generale delle malattie infettive.

La diretta conseguenza di qualsivoglia infezione sui tessuti è l'*infiammazione.* In ciascuna infezione risalta or l'uno ed ora l'altro dei fenomeni del processo infiammatorio, cioè si manifestano particolari *forme della flogosi.* Questa regola non vale però in modo assoluto. Infatti, se è vero che il pneumococco suole cagionare una infiammazione fibrinosa, lo stafilococco piogeno una purulenta, il bacillo del carbonchio una sieroso-emorragica, il bacillo della difterite una necrotizzante e fibrinosa, quello del tubercolo una produttiva, ecc., è da numerosissimi esempi dimostrato che, come esistono varietà dei quadri clinici nei singoli casi di malattia infettiva, così si presentano varie forme di flogosi secondo la virulenza del germe, l'intensità dell'azione tossica, la localizzazione primitiva o principale e la costituzione e condizione della persona colpita dall'infezione. Ed anche nello svolgi-

mento di uno stesso caso di malattia, per le mutate condizioni del parassita, dell'ospite e dei rapporti fra di essi, possono susseguirsi differenti forme d'infiammazione: per es. l'infiammazione produttiva, tubercolare od attinomicotica, può diventare purulenta, senza che ai germi specifici si siano associati dei piogeni, e quella essudativa, catarrale, di certe mucose diventare produttiva. Perciò le qualità della flogosi servono soltanto come indizi per orientarsi nella diagnosi, ma non caratterizzano in modo specifico una determinata malattia infettiva.

L'infiammazione, sopratutto se acuta, ha il significato di una reazione di difesa. Si può dire che tutte le note cardinali lo esprimano: l'iperemia attiva e passiva di grado moderato, con l'aumento della circolazione dei liquidi, fa scorrere nei più stretti e reconditi interstizi dei tessuti il trasudato e, sempre rinnovandolo, lo mantiene attivo per la batteriolisi e per la fornitura delle sostanze che facilitano la fagocitosi; il riscaldamento rinforza la resistenza dei tessuti (la bassa temperatura diminuisce e può anche annullare persino l'immunità di specie a certe infezioni, Pasteur); l'essudazione, specialmente quella ricca di leucociti emigrati, favorisce la batteriolisi e lo sviluppo della fagocitosi; persino la degenerazione, la necrosi e l'emorragia, che più o meno intensamente sono rappresentate nell'infiammazione infettiva, contribuiscono, mercè l'azione chemotassica dei loro prodotti, ad aumentare il concorso dei leucociti e quindi la fagocitosi.

Però l'esaltazione delle difese nell'infiammazione non ha un risultato intieramente vantaggioso, perchè l'eccessiva misura e lo sviluppo sconcordato delle reazioni spesso tramutano le condizioni dell'ambiente interno così che esso diventa propizio alla moltiplicazione dei germi ed all'azione dei loro veleni. Infatti, non appena l'alterazione circolatoria nel territorio infiammato cagiona un forte rallentamento delle correnti attraverso i tessuti, il liquido che ristagna esaurisce le sue proprietà batteriolitiche e diventa un ottimo mezzo per lo sviluppo dei germi e, caricandosi di prodotti tossici, consente ai parassiti una sempre più viva aggressione. Quando l'essudato purulento si addensa nel tessuto infiammato i leucociti non migrano più alla caccia dei batterii, esplicano la propria attività proteolitica sui tessuti (formazione dell'ascesso) e, allontanati dalle fonti del ricambio, periscono e diventano inerte materiale di nutrizione per i microorganismi e sorgente di prodotti tossici (prodotti della proteolisi). Per queste ragioni, pur lasciando all'infiammazione il suo generico carattere di complessa reazione difensiva, dobbiamo ripetere l'ammonimento che tutte le reazioni che si svolgono in condizioni patologiche, non sono precisamente misurate per un fine utile. Il medico dovrà considerare l'infiammazione come un fenomeno dell'infezione, che in parte ed entro certi limiti deve essere secondato, ma che può volgersi a grave danno dell'organismo.

* * *

La diagnosi di malattia infettiva in generale risulta da quanto abbiamo esposto e quella delle singole malattie si fonda, oltre che sui sintomi dipendenti dalle localizzazioni del processo e dalle particolari forme d'infiammazione, sulla durata dell'incubazione, sul decorso della febbre (accesso con acme, continuità e subcontinuità, remittenza, intermittenza e ricorrenza) e, sopra tutto, quando sono in causa microparassiti noti, sulla dimostrazione batteriologica di essi e su quella sierologica delle reazioni specifiche per l'antigene microparassitario (agglutinazione, precipitazione, deviazione del complemento). Non tutti i clinici sono d'accordo nell'attribuire un preminente valore diagnostico a questi ultimi segni, perchè, prescindendo dal fatto che di non poche malattie, senza dubbio infettive ed anche contagiose, non è conosciuto il microorganismo patogeno (come della massima parte delle malattie esantematiche), possono essere cause di errore le infezioni miste, la presenza di germi patogeni in portatori abituali, le reazioni specifiche di un antigene microbico nei vaccinati. Queste obbiezioni hanno molta importanza ed è certo che la diagnosi delle malattie infettive non si può fare soltanto nel laboratorio, ma crediamo che, se si ha gran cura, per lo più si può evitare lo sbaglio. La ricerca dei microorganismi coi metodi delle culture isolanti permetterà di dimostrare nelle infezioni miste i singoli germi presenti e non sarà difficile ad un medico di decidere quale sia l'infezione principale mettendo in relazione il reperto batteriologico coi dati clinici. I germi albergati dai portatori sono di poche specie e per lo più radunati negli organi che sono le consuete porte d'ingresso dell'infezione (colera e tifo nell'intestino, bacilli della difterite e meningococchi nella mucosa faringea), per cui non capiterà di essere tratti in errore che nel caso, di certo rarissimo, che il quadro clinico sia simile a quello della malattia cagionata dai germi del portatore. In fine i vaccinati con microorganismi di una specie danno bensì le reazioni sierologiche come gli individui infetti da parassiti di quella stessa specie, ma, mentre le reazioni immunitarie dei vaccinati possono essere dimostrate anche all'inizio della malattia, quelle consecutive all'infezione si manifestano soltanto dopo qualche tempo.

Il *pronostico* delle malattie infettive è principalmente fondato sulla valutazione della resistenza dell'organismo. Questa viene fatta in modo generico col rilevare i caratteri della costituzione individuale ed in modo specifico col saggiare l'efficacia dei mezzi di difesa contro i microorganismi e la reazione del protoplasma all'antigene specifico da questi rappresentato.

Le prove specifiche sono invero basate su risultati sperimentali assai chiari: sulla dimostrazione che il siero di un animale immunizzato contro una specie di batterii attiva con l'opsonizzazione la fagocitosi dei batterii

stessi, e che l'intensità della reazione d'ipersensibilità è un indice della generica capacità del protoplasma a reagire ad antigeni.

Il primo fatto ha suggerito di saggiare la capacità di difesa dei malati con la misurazione del *potere opsonico del loro siero,* cioè con la conta dei batterii fagocitati da un certo numero di leucociti, in presenza del siero dell'individuo da esaminare, e col confronto di questo risultato con quello di un'egual prova eseguita con siero normale. Il rapporto fra i due risultati è detto *indice opsonico.* La ricerca dell'indice opsonico è stata fatta moltissime volte su ammalati di diverse malattie infettive, ma il suo valore per la prognosi non è stato generalmente riconosciuto. Anche a proposito di questa prova è avvenuto che l'applicazione pratica di un dato sperimentale sicuro portasse una delusione; ciò che, naturalmente, deve soltanto essere attribuito al fatto che nelle malattie infettive le reazioni biologiche s'intrecciano in modo così complicato, che per lo più i loro effetti non sono paragonabili con quelli di reazioni singole provocate nell'esperimento.

Riguardo al saggio dell'ipersensibilità possiamo dire che finora solo eccezionalmente da esso è stato dato qualche indizio per il pronostico; ma che anche in questi casi non è certo che la mancanza della reazione (*anergia*) abbia veramente provato l'incapacità dell'organismo a lottare contro una infezione in corso. Per esempio, mentre molti medici hanno osservato l'anergia di fronte alla tubercolina in ammalati di tubercolosi con decorso disastroso, un egual grado di anergia alla tubercolina è stato notato in certi periodi di malattie non tubercolari, senza alcun significato per il pronostico.

La *guarigione* delle malattie infettive consiste nella vittoria dei poteri difensivi sui microparassiti. Essa è caratterizzata da un mutamento più o meno durevole dell'organismo o di parti di esso, che si manifesta con la differente capacità di reagire di fronte agli antigeni che hanno agito durante l'infezione (*allergia,* v. PIRQUET).

L'allergia può consistere nella diminuzione o nell'aumento della sensibilità specifica agli antigeni microparassitari. La diminuzione corrisponde all'acquisto di resistenza di fronte ad una nuova infezione eguale a quella superata, l'aumento all'incapacità di lottare (stato indifeso od *anafilassi*).

L'aumento di resistenza dopo una malattia infettiva (*immunità naturalmente acquisita*) è cagionato dal rinforzo delle naturali difese contro le tossine ed i corpi dei microorganismi, raggiunto nella lotta durante l'infezione, rinforzo che dopo certe malattie si stabilizza, dopo altre dura più o meno a lungo e gradualmente svanisce. Perciò alcune malattie infettive non si ripetono nello stesso individuo ed altre possono ripetersi anche a breve scadenza dalla prima infezione, in forma talora mitigata, talora aggravata. La sicurezza dell'immunità varia secondo la costituzione individuale: vi sono persone che hanno avuto due o più volte una malattia esantematica, che di solito lascia una assai ferma immunità. Questo fatto

deve dipendere da una minore capacità di reagire a certi antigeni o, eventualmente, dal prevalere della reazione d'ipersensibilità su quella difensiva in alcuni individui. L'*ipersensibilità locale* o *generale* dopo malattie infettive ha, per quanto finora possiamo giudicare, un'importanza molto minore dell'immunità acquisita e dobbiamo limitarci a rilevare che fenomeni anafilattici, paragonabili con quelli che si presentano in certi animali sensibilizzati con sieri eterogenei, non sono stati osservati in seguito al ripetersi di un'infezione altra volta superata, ma che fenomeni d'ipersensibilità si verificano non di rado nel corso di malattie infettive, in seguito all'introduzione degli antigeni attivi nell'infezione. Il caso di tal genere il più studiato è quello dell'ipersensibilità dei tubercolosi alla tubercolina: in questi ammalati si può dimostrare nel luogo d'introduzione della tubercolina e anche distante da questo, nella sede dell'infezione tubercolare, una viva flogosi, alla quale talora succede una rapida diffusione del processo specifico. Fenomeni analoghi possono in alcuni casi essere invocati anche per spiegare il ripetersi di una malattia infettiva locale ed il moltiplicarsi dei focolai d'infezione in un sistema dell'organismo (per es. il susseguirsi ed il moltiplicarsi dei focolai di suppurazione nella foruncolosi).

* * *

I principi generali sui quali si fonda la *terapia* delle malattie infettive sono i seguenti: 1) distruggere i microparassiti e neutralizzarne i veleni; 2) secondare le reazioni difensive dell'organismo e corroborare le funzioni generali; 3) compensare i danni dipendenti dall'intossicazione e dall'irregolarità delle reazioni che si svolgono in condizioni patologiche.

Il compito di distruggere i microparassiti, quando può essere completamente assolto, rende il massimo effetto, in quanto può soffocare l'infezione anche prima che sia avviata la malattia. Esso consiste nella *disinfezione* con mezzi chimici della porta d'entrata dei microparassiti. Ma, eccezion fatta per le infezioni cagionate da traumi, le quali di solito vengono assai presto in cura, difficilmente si presenta l'occasione di eseguire la distruzione dei germi prima che essi abbiano realizzata la loro azione patogena.

La distruzione dei germi, quando questi si sono più o meno diffusi nell'organismo, per mezzo di sostanze chimiche, riesce molto difficile. Quella totale, eseguita in una sola volta (*therapia sterilisans magna,* preconizzata da Ehrlich per la sifilide), non fu finora raggiunta; una graduale sterilizzazione è stata invece possibile in varie malattie infettive. Questa si può ottenere con l'uso di sostanze chimiche, dotate di una particolare azione tossica sui parassiti in causa, sostanze che, con termini eccessivi, furono chiamate *rimedi specifici* (chinino per la malaria, arsenobenzoli per varie spirochetosi, emetina per la dissenteria amebica e poche altre).

La *neutralizzazione dei veleni* delle infezioni è stata raggiunta nelle malattie cagionate da batterii produttori di tossine con l'iniezione di sieri antitossici, cioè ricavati dal sangue di animali immunizzati attivamente contro le tossine. La *sieroterapia* in alcune malattie infettive può rapidamente cagionare la caduta della febbre, la diminuzione dei fenomeni infiammatori ed il pronto sviluppo di quelli di riparazione (difterite!); ma in altre, pure cagionate da produttori di tossine, non è efficace, perchè alcune tossine hanno per certi tessuti dell'organismo una così forte affinità, che ben presto esse si fissano in quelli e non se ne staccano più, anche se sono attratte da potenti, specifiche antitossine (tetano). Perciò la sieroterapia di tali malattie non è seguita da evidenti risultati, a meno che l'iniezione del siero antitossico sia stata fatta prima della fissazione delle tossine negli elementi che hanno per esse una speciale affinità, cioè prima che siano manifesti i fenomeni caratteristici dell'intossicazione. In questi casi, più che di sieroterapia, si tratta quindi di protezione contro l'imminente intossicazione.

L'applicazione della sieroterapia contro endotossine ed altri veleni dei corpi batterici non ha dato finora risultati notevoli, perchè il siero degli animali immunizzati con materiali contenenti batterii morti e disfatti non è sufficiente per neutralizzare i veleni dei corpi batterici nell'organismo malato.

Fallite le speranze poste nella sieroterapia per la neutralizzazione dei veleni che non sono vere tossine, si è rivolto il pensiero alle cognizioni acquistate nel campo dell'immunità attiva. L'introduzione parenterale di corpi batterici morti, privi di tossine, provoca negli animali d'esperimento una pura immunità attiva antibatterica, cioè stimola nell'organismo la produzione di batteriolisine specifiche. Fondandosi su questo fatto è stato tentato di aumentare la difesa negli ammalati con l'immunizzazione antibatterica durante l'infezione. In non pochi casi questo trattamento ha cagionato una crisi che qualche volta è stata seguita dalla guarigione. Ma per lo più, dopo di essa, la malattia ha ripreso il suo corso. Con queste prove è stato verificato che, sebbene in generale l'immunizzazione attiva antibatterica non assicuri la distruzione della causa specifica della malattia, l'introduzione dell'antigene suscita una reazione che talvolta ha un effetto benefico sull'andamento dell'infezione. Seguendo questo concetto si è supposto che la reazione stimolata fosse di natura generica e corrispondesse all'*attivazione del protoplasma.* Infatti anche corpi batterici morti, di specie differente da quelli dell'infezione, e varie proteine non batteriche ebbero risultati analoghi a quelli dell'antigene batterico specifico. Su queste esperienze si è fondata la cosidetta *proteinterapia,* che tende ad attivare con mezzi non specifici le reazioni del protoplasma (Weichhardt). L'attivazione viene attribuita ai prodotti di scomposizione delle proteine e si manifesta con

la reazione pronta ed energica a stimoli che, prima, non avrebbero dato un effetto sufficente. Nelle malattie infettive l'attivazione del protoplasma avrebbe per conseguenza una più ricca produzione di anticorpi specifici per i batterii in causa. Seguendo queste idee furono fatte innumerevoli e svariate prove su ammalati delle più diverse malattie infettive e dai risultati si è concluso che alcune proteine sono particolarmente adatte a funzionare da attivatrici (proteine con molecole molto complesse), che fra queste sono da preferire quelle destituite di carattere specifico per le reazioni antibatteriche e che è di somma importanza l'esatta dosatura dell'antigene in relazione con le qualità individuali del soggetto da curare e lo stadio dell'infezione. La proteinterapia ha cagionato in alcune malattie infettive, e specialmente in quelle croniche, effetti sorprendenti e va considerata come una grande conquista, ma non come l'uso di una panacea: le reazioni dell'organismo nelle infezioni sono enormemente complesse e, come non possono essere ridotte entro a semplici schemi, così non devono essere guidate e regolate con mezzi e metodi uniformi. In questo più che in altri campi della medicina è necessario che le proposte teoriche siano prudentemente vagliate dall'esperienza clinica.

In modo simile alla proteinterapia si ritiene che agisca quella con *metalli colloidali,* empiricamente usata prima dell'altra. Un tale avvicinamento fu giustificato da un lato con la dimostrazione che le piccole quantità di metallo, introdotte nell'organismo, non possono avere alcuna importanza per la diretta distruzione dei germi patogeni o per la neutralizzazione dei tossici, e dall'altro con la prova che alcuni metalli colloidali attivano le reazioni immunitarie ed infiammatorie e persino certe reazioni chimiche in vitro (riduzione delle proteine con idrogeno). Ma queste prove non sono state intieramente confermate ed i risultati clinici dei due mezzi di cura non sono riusciti del tutto corrispondenti.

Fra i mezzi usati per aumentare le naturali difese dell'organismo malato è stato da qualche autore preconizzata la cosidetta *terapia d'infezione* e l'*eterobatterioterapia* (R. Kraus). Abbiamo già fatto cenno di una applicazione della terapia d'infezione nella cura della paralisi generale sifilitica con l'iniezione di sangue carico di parassiti della malaria o di spirochete della febbre ricorrente. Secondo il Weichhardt gli effetti di questa cura sarebbero da attribuire, non agli accessi febbrili cagionati dai parassiti, ma direttamente ai parassiti, i quali funzionerebbero da stimolanti dell'attività cellulare in genere: la terapia mediante l'infezione non sarebbe che una variante della proteinterapia. Questa opinione, in quanto tende a sovrapporre fatti non identici ed a semplificare l'interpretazione di meccanismi estremamente complessi, non ci sembra pertanto da accettare. Finora l'applicazione della terapia mediante l'infezione è, si può dire, eccezionale e non offre un fondamento per una dottrina generale.

Oltre all'attivazione delle reazioni difensive, nella cura delle malattie infettive devono essere considerate tutte le pratiche adatte a sollevare le risorse dell'organismo ed a corroborare le funzioni dei più importanti organi e sistemi. A questo proposito ricorderemo che precise esperienze sugli animali hanno dimostrato l'influsso nefasto dell'insufficente od incompleta alimentazione sulla immunità naturale, esperienze che vanno d'accordo con quelle dei medici. Infatti il decorso e l'esito di malattie infettive di non brevissima o di lunga durata, come il tifo e la tubercolosi, si sono volti in senso favorevole dopo che si è imparato a sottrarre i tifosi all'inanizione ed a fondare principalmente la cura dei tubercolosi cronici su un'abbondante e completa nutrizione. Naturalmente anche la respirazione d'aria pura, la pulizia del corpo sono fattori importanti per aumentare la resistenza dell'organismo ed evitare complicazioni e successioni morbose. Non va dimenticato il compito di mitigare gli stimoli nervosi e specialmente quelli psichici, che si ripercuotono su tutte le funzioni generali e specialmente sulla circolazione e sulla termoregolazione. Vi sono malati di malattie infettive, i quali migliorano in seguito alla visita di un medico che sappia loro inspirare fiducia nella prossima guarigione e togliere l'orgasmo dell'esito fatale: talora si osserva, specialmente in persone nervose, che il numero delle pulsazioni diminuisce notevolmente col ritorno della speranza e della calma. Uno dei grandi pregi della degenza a letto per la cura di qualsivoglia malattia infettiva consiste nel riposo completo dei muscoli e nella diminuzione di tutti gli stimoli degli organi dei sensi: in certi tubercolosi apiretici basta la discesa dal letto o qualsivoglia eccitazione dei sensi o della psiche per cagionare un evidente rialzo della temperatura.

Per corroborare le funzioni dei principali organi e sistemi vengono usati, secondo i casi, vari mezzi, dei quali non è qui da trattare particolarmente. Diremo soltanto che nelle gravi infezioni acute è compromesso tutto il sistema nervoso e specialmente quello vasomotorio, per cui a questo devono essere in particolar modo rivolte l'attenzione e la cura del medico: i tonici dei vasi e le pratiche idroterapiche rappresentano mezzi importantissimi della cura delle più gravi malattie infettive. La debolezza del cuore è un fenomeno frequente, nelle malattie infettive in genere, contro il quale vengono impiegati i cardiotonici e talora anche gli alcoolici in piccola quantità; sopratutto si deve ricorrere a questi ultimi se l'individuo, prima di ammalarsi, era abituato al loro uso, perchè la sottrazione brusca dell'alcool può seriamente aggravare la debolezza del cuore. La respirazione nelle malattie infettive, che non sono principalmente localizzate nei polmoni, va sostenuta con l'abbondante ricambio dell'aria dell'ambiente e, non appena accenni a stanchezza, con la stimolazione delle inspirazioni (aspersioni fredde), affinchè non ristagni il secreto dei bronchi e migliori anche la circolazione del sangue nei polmoni. Finalmente importa di tener

presente che in tutte le malattie infettive febbrili, per la diminuzione del flusso dei liquidi sulle mucose, aumenta la moltiplicazione e la diffusione ed eventualmente anche la virulenza dei germi che si trovano nelle parti comunicanti con l'esterno (specialmente nella bocca e retrobocca e nel naso) e che perciò si deve porre gran cura alla pulizia ed alla disinfezione di quelle parti.

Secondare la reazione infiammatoria nelle sue manifestazioni utili è forse il più delicato compito nella cura delle infezioni in genere e specialmente di quelle acute. In queste i fenomeni flogistici cagionano sintomi penosi e contrastanti con le specifiche funzioni degli organi, per cui il medico è tratto senz'altro a mitigarli e talora non tiene bastantemente conto del carattere, sia pure imperfetto, di difesa che essi hanno. Invero alcune pratiche assai antiche dimostrano che non era sfuggito all'esperienza comune il vantaggio che può recare il maggiore sviluppo della reazione infiammatoria: l'applicazione dei cataplasmi caldi sulle parti infiammate è un esempio di terapia che cerca di secondare l'iperemia flogistica e la rapida formazione dell'essudato (maturazione della suppurazione). Un'altra pratica (che porta il nome assurdo di *stasi calda,* Bier) tende, con un moderato impedimento del deflusso del sangue dalla parte infetta, a rendere più abbondante l'infiltrazione di liquido, senza diminuire notevolmente la circolazione, e così ad estendere l'azione batteriolitica ed a facilitare la migrazione dei fagociti negli angusti spazi di tessuti densi e tenaci. Questa pratica, quando può essere eseguita sotto il vigile controllo che l'iperemia passiva non vada oltre il segno indicato dal riscaldamento della parte, è straordinariamente efficace per la rapida distruzione ed eliminazione dei germi e per il pronto ristabilimento dei tessuti.

Per curare alcune infezioni generali si è proposto di concentrare in una limitata regione del corpo i microorganismi vaganti e quivi distruggerli mediante la reazione infiammatoria acuta. Si sono provocati degli ascessi con l'iniezione di sostanze chimiche. Tali ascessi, in vista del fine ad essi teoricamente prestabilito, furono chiamati *ascessi di fissazione*. In pratica è stato più volte osservato che dopo l'ascesso i fenomeni dell'infezione generale svanirono, ma ciò non prova che la presupposizione teorica, dalla quale è proceduta la proposta di provocare gli ascessi, sia giusta, e crediamo prudente di non esprimere un giudizio su di essa. Forse si tratta dell'attivazione di reazioni difensive per opera di prodotti della proteolisi, entrati in circolo dal focolaio di suppurazione asettica. Se così fosse, l'ascesso di fissazione sostituirebbe l'iniezione parenterale di proteine eterogenee, ma avrebbe probabilmente un effetto più aleatorio di questa.

La terapia antitermica non è un compito particolare nella cura delle malattie infettive febbrili. Per fortuna è cessato l'uso di combattere ad ogni costo la febbre in qualsivoglia infezione ed i farmaci antitermici ven-

gono somministrati con molta prudenza; l'idroterapia è giustamente apprezzata, in quanto, oltre ad abbassare la temperatura del corpo, eccita i vasomotori e favorisce le profonde inspirazioni. L'intervento antitermico è indispensabile quando l'iperpiressia manifesta l'estremo disordine della termoregolazione, perchè la troppo alta temperatura del sangue contribuisce a sconvolgere l'economia del calore.

Per riparare i danni subìti dall'organismo durante una malattia infettiva non esistono che poche regole imposte dalle conseguenze speciali delle infezioni. Tutto ciò che contribuisce a rinforzare l'organismo, a facilitare l'eliminazione dei prodotti dell'infiammazione e la rigenerazione delle parti distrutte (alimentazione abbondante e completa, esercizi fisici graduali, temperatura non troppo bassa dell'ambiente, farmaci che stimolino le funzioni rallentate, ecc.), giova a restituire l'integrità dell'organismo dopo le malattie infettive. Faremo menzione soltanto di una particolare conseguenza di alcune infezioni, della quale la terapia deve tenere conto; cioè dell'ipersensibilità che talora affligge l'organismo che ha superato un'infezione. Per es., in seguito ad infezioni da piogeni nella pelle, o da b. coli nell'apparato uropoietico, non di rado avviene che più e più volte le stesse infezioni si ripetano nel medesimo sistema dell'organismo, col carattere di caparbie recidive. Le cure locali, che sogliono servire contro infezioni circoscritte, per lo più non bastano ad impedire le recidive, mentre, invece, giovano i trattamenti che tolgono l'ipersensibilità. I metodi adatti per ottenere questo scopo si fondano sulle esperienze di *desensibilizzazione* e dell'*antianafilassi,* dalle quali risulta che l'introduzione di un antigene, cauta, graduale, ripetuta più volte a brevi distanze, tramuta l'organismo che era ipersensibile a quell'antigene, in refrattario. La desensibilizzazione viene fatta, oltre che a scopo terapeutico, anche per evitare fenomeni di anafilassi o di intolleranza quando, a scopo preventivo, si abbiano da introdurre sostanze che funzionano da antigene (sieri immunizzanti, vaccini).

* * *

Prevenire le malattie infettive negli individui ed impedire la loro diffusione nel popolo è una mansione obbligatoria per il medico. Dei mezzi per raggiungere quegli scopi e del modo come si deve attuarli secondo le leggi ed i regolamenti degli Stati si occupano i trattatisti dell'igiene. Qui esporremo soltanto i fondamenti della *profilassi* delle malattie infettive.

I due compiti, salvaguardare l'individuo dall'infezione ed impedire che questa si diffonda, non sono nè in teoria nè in pratica nettamente distinti, perchè col prevenire l'infezione dell'individuo si diminuiscono i centri dai quali si propaga la malattia, e col limitare la diffusione di questa si premuniscono nel miglior modo possibile i singoli individui.

Le pratiche per la profilassi tendono da un lato a distruggere i microparassiti e gli organismi che possono trasportarli, dall'altro ad aumentare la resistenza degli ospiti. Per distruggere i microparassiti è necessario di circoscrivere il focolaio dell'infezione con l'isolamento dei malati. Questi atti richiedono l'intervento dei pubblici poteri; perciò il medico è obbligato a denunciare all'ufficiale sanitario i casi di malattie infettive contro le quali possono essere applicate misure profilattiche. Queste malattie sono nominate in appositi elenchi.

L'efficacia delle disinfezioni è diversa di fronte alle varie malattie infettive. Contro alcune di queste esse sono quasi impotenti: per es. contro l'influenza, la quale dilaga così rapidamente sul popolo che finora non si è mai riusciti a soffocarne l'epidemia. In tali casi bisogna accontentarsi di raccomandare la profilassi individuale, che consta essenzialmente nell'evitare per quanto è possibile i contatti con altre persone ed eventualmente nel difendersi dall'entrata dei germi con mezzi meccanici (maschere). Contro le infezioni che vengono trasmesse principalmente con gli alimenti e l'acqua da bere, si cerca sempre più di adottare misure che impediscano anche l'eventualità del trasporto di germi patogeni (condotte chiuse d'acqua pura, sorveglianza igienica sui mercati, sui macelli, sugli animali lattiferi, ecc.). Di somma importanza è la distruzione degl'insetti che, immediatamente o dopo avere albergato i parassiti durante un loro ciclo di sviluppo, trasportano sul corpo o iniettano con punture germi d'infezione.

La resistenza specifica contro infezioni può essere assicurata per un tempo più o meno lungo mediante l'immunizzazione passiva od attiva. La passiva consiste nell'introduzione di sieri antitossici e viene chiamata *sieroprofilassi.* Da questa si aspetta la protezione dell'individuo esposto all'infezione con microorganismi produttori di tossine, senza l'intervento di difese immunitarie, create dall'individuo stesso. E' probabile che l'iniezione preventiva di siero antitossico giovi anche con l'attivazione del protoplasma, ma è certo che l'effetto specifico contro le tossine è il più importante.

La durata della immunità ottenuta coi sieri antitossici, specialmente se è stato usato siero eterogeneo, è relativamente breve, ed il ripeterla più volte non è senza inconvenienti e pericoli, in quanto può cagionare fenomeni di anafilassi. Perciò da un lato si è cercato di sostituire l'immunizzazione passiva con quella antitossica attiva e dall'altro si è dato un maggiore sviluppo a pratiche che hanno avuto origine dall'antica esperienza della vaccinazione.

L'*immunizzazione antitossica attiva* ha trovato un grave ostacolo nel fatto che le tossine, essendo potenti veleni, non possono essere introdotte nell'organismo in quella dose che sarebbe necessaria per ottenere una vigorosa reazione antitossica.

Recentemente, ricordando che è possibile di attenuare la potenza

venefica delle tossine senza estinguere la capacità di stimolare la produzione di antitossina (*tossoidi*, BEHRING), si è incominciato ad adoperare per l'immunizzazione attiva, preventiva contro la difterite, *tossina disintossicata* con formolo, a 48° di temperatura (*anatossina*, RAMON). Questo metodo non ha dato inconvenienti ed è molto promettente; ma, essendo da poco tempo in uso, non può essere giudicato definitivamente, sopratutto riguardo al grado ed alla durata dell'immunità che può conferire.

La *vaccinazione*, nata dalle prove empiriche di JENNER con l'inoculazione di pus vaccinico per preservare dal vaiuolo, ed introdotta nel sistema scientifico dal PASTEUR, con le esperienze d'immunizzazione con microparassiti di attenuata virulenza, ha in senso proprio il significato di una pratica che, col cagionare una lieve infezione, produce nel soggetto una notevole resistenza contro una infezione della stessa specie, ma di molto maggiore importanza. Questo concetto dovette però, a costo della sua totale deformazione, essere mutato quando gli studi relativi alle reazioni immunitarie insegnarono che la maggior parte delle specifiche difese che l'organismo acquista dopo una malattia infettiva, sono prodotte dall'azione degli antigeni parassitari e non dal processo d'infezione e quindi che l'introduzione di siffatti antigeni coi microparassiti morti era per l'immunizzazione essenzialmente di egual valore della vera vaccinazione e quindi poteva essere compresa con questa sotto lo stesso nome.

La vaccinazione con germi morti fu estesa alla profilassi di molte malattie epidemiche ed è stata controllata mediante statistiche numerosissime.

Riguardo al valore delle vaccinazioni in genere ferve ancora il dibattito. Ci asterremo dall'esporre le contrastanti ragioni e ci limiteremo a ricordare che non può essere messo in dubbio che con l'introduzione di antigeni di origine parassitaria si rinforzino le difese contro i parassiti; ma che l'importanza di questo rinforzo è enormemente differente nei singoli individui, di fronte a diversi antigeni e persino secondo il luogo scelto per la loro introduzione nell'organismo. Per ciò, quando si abbia da esprimere un giudizio sull'efficacia di vaccinazioni, bisogna da un lato considerare soltanto casi particolari ben determinati, e dall'altro far conto soltanto di statistiche di grandi numeri.

In un territorio intermedio fra quello della terapia e quello della profilassi stanno le vaccinazioni operate nel periodo d'incubazione di una malattia infettiva. Il tipo di una tale vaccinazione è la cosidetta *cura antirabbica*, inventata dal PASTEUR, consistente nella ripetuta iniezione di una sospensione di pappa di midollo spinale di coniglio infettato con materiale rabbico, gradualmente attenuato con l'essicamento. Questa pratica appartiene alle vaccinazioni in quanto conferisce, all'organismo che già alberga il virus rabbico, la facoltà d'impedire che il virus stesso raggiunga il sistema nervoso centrale e cagioni la malattia.

Infine è necessario di avvertire che la terapia e la profilassi delle infezioni non devono mirare soltanto a difendere e ad agguerrire l'organismo contro la causa dell'infezione principale, ma anche a provvedere contro le infezioni miste e secondarie, quando si tratti di malattie, nelle quali è consueto il parassitismo multiplo contemporaneo o successivo. Per es., nella profilassi della scarlattina, essendo il virus specifico sempre accompagnato da streptococchi emolitici, che cagionano i più gravi danni, è a ragione raccomandato di immunizzare contro questi microorganismi e le loro tossine.

* * *

La patologia generale delle malattie infettive, sebbene si presenti già come un'imponente costruzione teorica, è ben lungi dall'essere completa. La scoperta di fatti nuovi e la valutazione nuova di fatti conosciuti hanno già dato origine a dottrine contrastanti con quelle sulle quali finora è stata principalmente fondata l'interpretazione dell'infezione e dell'immunità.

Faremo un cenno di due di codeste dottrine, perchè esse hanno avuto una particolare risonanza nella clinica delle malattie infettive.

L'una ebbe origine dall'osservazione di D'Herelle e di Twort che la vegetazione dei batterii, tanto nelle culture pure che nelle mescolanze di molti germi (sopratutto nell'acqua di cloaca), è accompagnata dalla comparsa di un ente che dissolve i batterii fino a distruggerne ogni traccia. Questo ente passa attraverso filtri che trattengono i batterii e, trasportato in piccola quantità da una cultura all'altra, non si estingue e manifesta indefinitamente l'azione litica. La sua natura è misteriosa. D'Herelle crede che si tratti di un ente organizzato, simile ai virus filtrabili (*batteriofago*); altri credono che si tratti di frammenti di microorganismi, detti schegge, ed altri ancora di enzimi. L'ente è dotato di relativa specificità, cioè agisce, oltre che sui germi in seno ai quali si è formato, su altri di determinata specie, più o meno differente da quella dei primi. Introdotto nell'organismo per via parenterale funziona da antigene (produzione di *antilisina*). Si trova in copia nell'organismo normale là dove vegetano molti batterii (feci) e può essere assorbito dall'intestino e per qualche tempo circolare nei tessuti. Tutti questi fatti hanno, senza dubbio, una grande importanza nel processo d'infezione e dimostrano da un lato l'esistenza di un fattore batteriolitico, indipendente dalle difese dell'organismo, e dall'altro la possibilità di una reazione dell'organismo, che favorisce l'accumularsi dei batterii. Oltre a ciò essi proiettano qualche luce su nuovi metodi di terapia e di profilassi mediante la distruzione dei microparassiti col batteriofago.

D'Herelle ed i suoi seguaci hanno ideato una teoria dell'infezione e dell'immunità tutta fondata sulla batteriofagia e staccata da quella rap-

presentata nello schema di Ehrlich. L'infezione si produrrebbe per lo sviluppo di batterii patogeni, non contrastato da un batteriofago adatto per distruggerli; durante la malattia si accenderebbe una lotta fra i microorganismi ed il batteriofago; la guarigione della malattia e l'immunità dipenderebbero dalla prevalenza del batteriofago; la morte del malato dall'insufficenza di questo e dalla resistenza che i microparassiti avrebbero acquistato nella lotta contro il batteriofago. Questa dottrina non contraddice, ma non considera abbastanza l'azione degli anticorpi e perciò non pare che possa essere accettata in sostituzione di quella classica. Nondimeno crediamo che i fatti trovati da D'Herelle e dai suoi seguaci debbano essere introdotti nella patologia delle malattie infettive per allargare le nostre vedute, senza mutarle radicalmente. Intorno al valore terapeutico e profilattico del batteriofago non si può ancora esprimere un giudizio definitivo, perchè le prove sono troppo poco numerose.

L'altra nuova dottrina è stata svolta da Besredka, prendendo le mosse dall'osservazione, non del tutto nuova, che l'infezione con alcuni germi patogeni avviene soltanto se i germi sono stati introdotti in certi tessuti (pelle per il bacillo del carbonchio e per i cocchi piogeni; intestino per i microorganismi del colera, del tifo e della dissenteria). Secondo quell'autore tanto l'infezione che l'immunità sono processi locali, che si svolgono in seguito alla lotta fra i parassiti ed i tessuti sensibili all'infezione. La principale difesa dei tessuti consisterebbe nella loro impregnazione con una sostanza ostile ai microorganismi, da questi prodotta, *l'antivirus*. L'andamento e l'esito dei processi infettivi dipenderebbero dal contrasto fra i batterii e l'antivirus. Soltanto dopo avvenuta l'infezione interverrebbero gli anticorpi per l'immunizzazione generale. Questa dottrina mette in seconda linea le reazioni immunitarie di tutto l'organismo e concentra l'attenzione su processi puramente locali; oltre a ciò presenta con l'antivirus un fattore di resistenza dei tessuti, originato direttamente dalle cause dell'infezione. Dal punto di vista della terapia prospetta la possibilità d'immunizzare i tessuti e di impedire lo sviluppo dell'infezione con l'uso dell'antivirus. Molti esperimenti successivi hanno avuto risultati che contraddicono il concetto della natura esclusivamente locale delle infezioni, e l'applicazione dell'antivirus, più volte riuscita vantaggiosa nella cura di alcune infezioni, non prova che l'interpretazione del processo immunitario, data dal Besredka, sia giusta. La teoria di questo autore esagera l'importanza della disposizione locale e col diminuire il valore delle reazioni generali per l'immunizzazione non rappresenta certamente un progresso nella patologia delle infezioni; essa ha nondimeno il merito di aver messo in grande risalto l'azione protettiva e difensiva dei filtrati di alcuni microparassiti.

Volume I.

Prefazione.

1 - *Introduzione:* On. Sen. G. VIOLA, Bologna.

2 - *Malattie degli organi del respiro:* A. MALAN, Torino — A. CECONI, Torino — F. MICHELI, Torino — L. D'AMATO, Napoli.

3 - *Malattie degli organi del circolo:* P. BASTAI, Modena — P. SISTO, Modena.

4 - *Malattie degli organi urinari:* C. CIPRIANI, Torino — R. MORACCHINI, Torino — L. FONTANA, Torino.

Volume II.

1 - *Malattie delle ossa, dei muscoli e delle articolazioni:* A. CECONI, Torino.

2 - *Malattie del ricambio:* L. ZOIA, Milano — E. GREPPI, Milano — G. DOMINICI, Torino.

3 - *Malattie da carenza vitaminica:* G. FRONTALI, Padova.

4 - *Malattie degli organi della digestione:* A. GASBARRINI, Bologna — F. SCHIASSI, Bologna — A. DALLA VOLTA, Bologna — P. GIRARDI, Torino — F. SCHUPFER, Firenze.

5 - *Malattie del fegato, delle vie biliari e del pancreas:* C. GAMNA, Siena — M. ARESU, Cagliari.

Volume III.

1 - *Patologia generale delle infezioni:* B. MORPURGO, Torino.

2 - *Malattie acute da infezione*: G. ZAGARI, Napoli — G. IZAR, Messina — R. SILVESTRINI, Perugia — G. B. ALLARIA, Torino — T. PONTANO, Roma — A. CECONI, Torino — P. BASTAI, Modena — D. CAMPANACCI, Parma.

3 - *Malattie del sistema nervoso:* O. FRAGNITO, Napoli — G. AYALA, Roma — A. COPPOLA, Sassari — G. MATTIROLO, Torino — L. VILLA, Pavia — L. DE LISI, Cagliari — A. LUNEDEI, Firenze — D. BOLSI, Torino — M. GOZZANO, Napoli.

Volume IV.

1 - *Malattie del sangue e degli organi emopoietici:* F. MICHELI, Torino.

2 - *Malattie allergiche:* C. FRUGONI, Padova — G. MELLI, Padova.

3 - *Malattie degli organi a secrezione interna:* L. CONDORELLI, Napoli.

4 - *Malattie da agenti fisici:* L. FERRIO, Torino.

5 - *Malattie interne da infortunio:* U. CARPI, Milano.

6 - *Avvelenamenti più importanti:* M. CHIÒ, Torino.

7 - *Malattie da lavoro:* G. QUARELLI, Torino.

8 - *Dottrina delle Costituzioni. Idiosincrasie. Diatesi:* On. Sen. G. VIOLA, Bologna — F. SCHIASSI, Bologna.